

CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ET DE RENSEIGNEMENT SUR LE MÉDICAMENT DE PICARDIE

CHU SUD 80054 AMIENS Cedex 1 Tél : 03 22 45 54 10 / 03 22 45 57 88

Fax : 03 22 45 56 60

Courriel : pharmacovigilance@chu-amiens.fr

Adresse du site Internet : www.chu-amiens.fr/pharmaco/

JUIN 2007

La brochure VIGIPHARM est rédigée et diffusée par le CRPV et le CHU sans aide de l'industrie pharmaceutique.

Rappel : « Tout professionnel de santé ayant constaté un effet indésirable grave (soit entraînant ou prolongeant une hospitalisation, soit entraînant une incapacité ou des séquelles, soit mettant en jeu la vie du patient ou entraînant le décès) et/ou « inattendu » (non répertorié dans les mentions légales) doit en faire la déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance » (décret du 13 mars 1995).

I- UNE INCITATION DES PATIENTS A LIRE LA NOTICE DE LEURS MEDICAMENTS

La notice que le patient trouve dans les boîtes de médicaments est un document officiel validé lors de l'autorisation de mise sur le marché et qui est une annexe du résumé des caractéristiques (RCP ou mention légales). La notice est mise à jour à chaque fois que le RCP est actualisé. Elle comporte en particulier des informations sur les bénéfices et les risques liés à l'utilisation du médicament. C'est donc plus qu'un simple « mode d'emploi » qui est mis à la disposition du patient et elle nécessite une lecture attentive. Comme le rappelle l'Afssaps, la notice comprend systématiquement les rubriques suivantes :

- Composition ;
- Indication thérapeutique ;
- Énumération des informations à connaître avant la prise du médicament ;
- Instructions nécessaires pour un bon usage ;
- Description des effets indésirables ;
- Conditions de conservation.

Des efforts importants ont été faits en terme de lisibilité, de plus en plus de notices étant évaluées par des groupes de patients.

Un dépliant explicatif « toujours lire la notice de votre médicament » rédigé par l'Afssaps en collaboration avec des associations de patients est mise à disposition des patients dans les pharmacies.

Les informations présentées dans cette notice s'articulent autour de règles d'or :

➔ Respectez les indications (ex « ne donnez jamais un médicament qui vous a été prescrit, à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques »)
➔ Attention aux contre- indications
➔ Soyez très attentif aux situations modifiant les conditions d'emploi
➔ Adaptez votre mode de vie ex : « attention à certains aliments ou boissons…, aptitude à conduire… faire du sport de compétition… »
➔ Respectez les modalités de prise du médicament
➔ Adoptez la bonne attitude si vous constatez un effet indésirable
➔ Redoublez d'attention si vous prenez un médicament sans ordonnance

Une meilleure lecture et une meilleure compréhension de la notice, sont des moyens permettant de favoriser le bon usage du médicament et d'améliorer sa sécurité d'utilisation.

II- DES ACTIONS PROGRAMMÉES DANS LE DOMAINE DES MÉDICAMENTS CHEZ L'ENFANT

Le déficit d'évaluation du médicament chez l'enfant fait que, dans de très nombreux cas, les médicaments sont administrés en pédiatrie en dehors des conditions de leur AMM, en termes d'indication, de posologies… et sans étude adaptée du rapport bénéfice-risque chez l'enfant. De très nombreux médicaments n'ont pas été développés à l'intention des enfants, alors qu'une utilisation chez ceux-ci doit être envisagée en l'absence d'alternative thérapeutique. Leur utilisation se fait alors par extrapolation des données disponibles chez l'adulte.

L'Afssaps fait état des efforts qu'elle a déployés pour apporter des réponses à cet état de fait, ce qui a abouti à un engagement européen sur le sujet.

Ces réponses passent par :

- une incitation de l'industrie pharmaceutique à réaliser ces études avec des compensations sur la durée des brevets, ceci plus particulièrement pour les médicaments orphelins (dont le marché est limité),
- la mise en place de plans d'investigation pédiatrique (PIP), programmes de développement (notamment essais cliniques) pour fournir des données visant à démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament dans les différentes catégories d'âges pédiatriques,
- la création d'un Comité Pédiatrique à l'Agence Européenne du Médicament (EMEA),
- le développement d'un réseau européen de recherche en pédiatrie.

III- INFORMATION DIFFUSÉE PAR L'AFSSAPS SUR LE RISQUE LIÉ A LA CONTREFAÇON DES MÉDICAMENTS

L'Afssaps (conjointement avec l'Ordre des Pharmaciens) a diffusé auprès des pharmaciens un guide pour rappeler les risques liés au trafic qui se développe des médicaments contrefaits et le contexte général de cette contrefaçon qui représente 10 % du commerce mondial des médicaments (et constitue un fléau dans certaines régions du monde).

De plus, les pharmaciens d'officine sont aussi invités par leur Ordre à commander (gratuitement) au Comité d'éducation sanitaire et social de la pharmacie française (Cespharm) des dépliants d'information à destination des patients, les mettant en garde contre les risques d'achat de médicaments sur internet et les incitant à solliciter l'avis de leur pharmacien ou de leur médecin en cas de doute.

Dans le communiqué du 22 mai faisant état de ces informations, il était précisé qu'à ce jour, aucun cas de contrefaçon de médicament n'avait été notifié dans le circuit pharmaceutique en France. En fait, le 31 mai, une alerte a été diffusée concernant la possibilité de contrefaçons sur des lots de Plavix®. Le lendemain, même mise en garde concernant Casodex®. Dans ces deux cas les produits contrefaits appartenant à ces lots avaient été repérés en Grande Bretagne. Dans les deux cas, le risque était celui d'un sous-dosage.

En ce qui concerne les patients, il doit être rappelé que ce risque s'ajoute aux autres liés associés à l'achat de médicaments par internet : plus de la moitié des médicaments proposés sur des sites internet seraient contrefaits.

IV- COMPORTEMENTS DE JEU « PATHOLOGIQUE », HYPERSEXUALITÉ ET AUGMENTATION DE LA LIBIDO POSSIBLES AVEC TOUS LES AGONISTES DOPAMINERGIQUES ANTIPARKINSONIENS OU DANS LE SYNDROME DES JAMBES SANS REPOS

Au cours des dernières années, les publications se sont multipliées pour décrire sous agoniste dopaminergique utilisés comme antiparkinsoniens, ou dans l'indication du syndrome des jambes sans repos (SJSR), des comportements « compulsifs » : jeu (en particulier d'argent) compulsif ou « pathologique » mais aussi hypersexualité, majoration de la libido. Il s'agit manifestement d'un effet de classe et aucun agoniste dopaminergique n'apparaît exempt de cet effet indésirable qui est mis sur le compte de la stimulation dopaminergique dans les comportements hédoniques. Certaines données privilégient le rôle de projections mésolimbiques mésocorticales vers le noyau accumbens et des récepteurs D3 (1). Ceci pourrait expliquer que les

agonistes dopaminergiques qui ont la plus grande affinité pour les récepteurs D3 pourraient plus souvent être mis en cause (exemple le pramipexole : Sifrol®).

A titre d'exemple, a été rapporté récemment le cas de deux patients recevant ce traitement pour SJSR… Avant ce traitement, le premier patient, un homme de 64 ans, jouait une à deux fois par an et n'avait pas perdu d'argent tandis que le second, une femme de 54 ans, jouait plus régulièrement, au bingo une fois par mois et à la loterie deux fois par semaine, déclarant 200 à 300 dollars de pertes annuelles.

L'envie de jouer s'est fortement accentuée après respectivement huit mois de traitement à 0,5 mg/j et 17 mois à 0,75 mg/j. Les deux patients se sont mis à aller au casino, le premier une à deux fois par mois, perdant plusieurs centaines de milliers dollars, et le second une à deux fois par semaine, achetant aussi plusieurs billets de loterie. Après arrêt du traitement, le comportement de jeu compulsif a disparu.

Le risque existe avec des agonistes ayant une moindre affinité pour le récepteur D3, comme le ropirinole (Adartrel®) comme dans le cas d'une autre observation de la même publication. Il s'agit d'une patiente qui n'avait jamais présenté de comportement de jeu compulsif avant de prendre un agoniste dopaminergique et n'avait pas d'antécédents particuliers. Les symptômes de SJSR avaient diminué de manière significative, mais un mois après le début du traitement, à un dosage de 0,5 g/j, la patiente était allée jouer au casino. Le pramipexole a été réduit puis arrêté pour être remplacé par du ropinirole jusqu'à 1,5 mg deux fois par jour mais elle a ressenti une envie de jouer, encore plus irrépressible avec ce traitement. Elle allait quatre à cinq fois par semaine au casino, perdant au total plus de 140.000 dollars.

Le ropinirole a été arrêté. Les symptômes de SJSR sont réapparus, mais l'envie de jouer a disparu. Depuis, elle est rarement allée au casino. Un traitement par gabapentine a été instauré avec succès sur le SJSR et sans effet indésirable notable.

Des observations ont aussi été rapportées récemment avec la bromocriptine (Parlodel®), le pergolide (Celance®). L'information concernant ce risque jeu compulsif ou « pathologique » comme celui d'hypersexualité et d'augmentation de la libido devraient être ajoutés à l'information médicale de l'ensemble des agonistes dopaminergiques.

(1) Voon V et al. Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. Neurology 2006 ; 67 : 1254-7.
(2) Tippmann-Peikert M et al. Pathologic gambling in patients with restless legs syndrome treated with dopaminergic agonists. Neurology 2007 ; 68 : 301-3.

V- LES ANTITUMORAUX INHIBITEURS DE L'EGFR ONT UNE TOXICITÉ CUTANÉE SPÉCIFIQUE A CONNAITRE POUR UNE MEILLEURE PRISE EN CHARGE DES PATIENTS

Les inhibiteurs du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR « epidermal growth factor receptor ») sont de plus en plus utilisés dans le traitement des tumeurs malignes avancées du fait de leur « ciblage » et d'un profil de sécurité plus favorable que celui d'autres anticancéreux.

Ils correspondent pour l'essentiel à deux classes :

- des anticorps monoclonaux dirigés contre la partie extracellulaire du récepteur : cétuximab (Erbitux®) surtout et d'autres molécules en développement.
- des inhibiteurs agissant sur la partie intracellulaire et ayant des effets anti-tyrosine kinase : géfitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®) et des produits en développement, lapatinib (Tykerb®) et canertinib.

Le cétuximab est indiqué en 2ème intention dans les cancers colorectaux métastatiques exprimant le récepteur à l'EGF, soit seul, soit associé à l'irinotécan. Le géfitinib et l'erlotinib sont utilisés en monothérapie dans les cancers du poumon non à petites cellules, métastatiques ou avancés, après échec d'une ou plusieurs lignes de chimiothérapie.

Les effets indésirables cutanés de ces médicaments sont fréquents, et peuvent concerner 2/3 des patients.

Il s'agit d'abord et surtout, de **réactions papulo-pustuleuses « acnéiformes »** souvent prurigineuses. Ce type d'éruption a la distribution typique de l'acné vulgaire, touchant le cuir chevelu, le visage, le cou, les épaules mais aussi, plus rarement, les extrémités, le bas du dos, l'abdomen ou les fesses. Elle prend la forme de papules érythémateuses et de pustules sans comédon. Le blocage du récepteur EGF qui est exprimé au niveau des kératinocytes, pourrait expliquer leur désorganisation, elle-même responsable de phénomènes inflammatoires.

Le traitement de ces réactions n'est pas systématique (évolution favorable spontanée possible) et symptomatique : d'abord pour les formes les plus légères : application d'émollients, puis en fonction de la sévérité des lésions : traitement local par peroxyde de benzoyle ou par érythromycine locale, puis éventuellement, cyclines par voie générale ou dermocorticoïdes. En cas de prurit marqué, les anti-H_1 peuvent être utilisés. Il est admis que cet effet indésirable semble le témoin d'une bonne réponse au traitement. Ainsi, malgré la sévérité de l'éruption, il n'y a pas habituellement d'indication à modifier les doses, ou à arrêter le traitement par inhibiteur du récepteur à l'EGF.

Il s'agit ensuite **d'éruptions de type eczématiforme** du visage ou des membres avec une évolution souvent chronique sous la forme d'érythèmes squameux, souvent diffus et prurigineux. Quelquefois l'éruption est **photo-distribuée.**

Une **xérose cutanée** est aussi relativement fréquente. Leur traitement est le même que pour toutes les sécheresses de peau (émollients).

Tardivement, peuvent survenir des **paronychies** (avec des lésions douloureuses et souvent surinfectées au niveau des pieds).

Parmi les autres manifestations dermatologiques, on peut citer les trichomégalies (surtout des cils), des télangiectasies, l'hyperpigmentation, des lésions muqueuses…

Hu J. Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors : clinical presentation, pathogenesis and management. J Am Acad Dermatol 2007, 56 : 317-26.

Guillot B, Besis D. Aspects cliniques et prise en charge des effets secondaires cutanés des inhibiteurs du récepteur à l'EGF. Ann Dermatol Venereol 2006 ; 133 : 1017-20.

<u>VI- MESSAGE DE PHARMACOVIGILANCE CONCERNANT LES SITUATIONS A RISQUE HEMORRAGIQUE SOUS ARIXTRA® (fondaparinux)</u>

Une communication a été faite auprès du corps médical pour faire suite à la notification de <u>complications hémorragiques graves</u> avec ce médicament anti-thrombotique.

Il a été rappelé à ce propos que :

- les indications thérapeutiques approuvées pour cet anti-thrombotique sont :
  - la prévention des événements thrombo-emboliques veineux (ETV) en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur, telle que, fracture de hanche, chirurgie majeure du genou, prothèse de hanche,
  - la prévention des ETV en chirurgie abdominale chez le patient jugé à haut risque de complications thrombo-emboliques,
  - la prévention des événements thrombo-emboliques chez le patient jugé à haut risque d'ETV alité pour une affection médicale aiguë,
  - le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) aiguës et des embolies pulmonaires aiguës, à l'exclusion des patients hémodynamiquement instables, ou des patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire.

- <u>certaines situations pathologiques et certaines populations de patients sont à risque d'accident hémorragique :</u>
  - les sujets âgés,
  - les patients de faible poids corporel,
  - les insuffisants rénaux

- **l'ARIXTRA® EST CONTRE-INDIQUE lorsque la clairance de la créatinine est :**
  - **inférieure à 20 ml/min en cas de traitement préventif,**
  - **inférieure à 30 ml/min en cas de traitement curatif.**

Ces contre-indications existent au niveau du RCP. Il apparaît cependant utile de les rappeler. A noter que certains Comités du Médicament comme le COMEDIMS du CHU d'Amiens ont proposé des mesures plus restrictives en recommandant l'utilisation d'une HBPM plutôt que d'Arixtra® dès lors même que la clairance était inférieure à 50 ml/min.

Un dosage à 1,5 mg éventuellement destiné aux insuffisants rénaux est en cours d'évaluation pour le traitement préventif en chirurgie orthopédique.

<u>VII- QUELLES RECOMMANDATIONS SUR LA CONDUITE A TENIR VIS A VIS DU TRAITEMENT ANTI-AGRÉGANT PLAQUETTAIRE EN CAS D'ENDOSCOPIE DIGESTIVE ?</u>

Il s'agit d'une situation fréquente pour laquelle des recommandations précises n'existent pas, et où la conduite à tenir doit être discutée au cas par cas. On s'efforcera de répondre aux questions suivantes pour lesquelles des propositions récentes (1, 2) ont été formulées en concertation avec le Groupe d'Étude sur l'Hémostase et la Thrombose, le Groupe Thrombose de la Société Française de Cardiologie et la Société Française d'Anesthésie-Réanimation par la Société Française d'Endoscopie Digestive.

a) Quel est le risque hémorragique de la procédure endoscopique ?

Les procédures à faible risque, c'est-à-dire, celles dont le risque hémorragique est exceptionnel et accessible à un contrôle endoscopique sont les suivantes : gastroscopie par voie buccale, rectosigmoïdoscopie, coloscopie sans polypectomie, échoendoscopie (CPRE) diagnostique. CPRE diagnostique ou avec dilatation biliaire ou ampullaire ou avec insertion de prothèse mais, sans sphinctérotomie, entéroscopie. Au cours de ces explorations, la réalisation de biopsies ne majore pas le risque de manière significative. La coloscopie est souvent considérée (à tort ?) comme une procédure à risque du fait, d'une part, de l'impossibilité de prévoir avant l'examen si une résection de polype sera nécessaire et, d'autre part, du risque perforatif potentiel.

Les procédures à haut risque (risque hémorragique > 1 %) mais avec contrôle endoscopique possible du saignement sont les suivantes : polypectomie colique, macrobiopsie gastrique à l'anse à polypectomie, polypectomie gastrique, mucosectomie, ampullectomie, sphinctérotomie endoscopique, photodestruction et photocoagulation laser, traitement endoscopique des varices gastriques ou oesophagiennes, hémostase sur lésions vasculaires.

Les gestes à faible risque (risque hémorragique < 1 %) mais sans contrôle possible endoscopique de l'hémorragie sont à considérer comme des procédures à risque élevé : ponction sous endoscopie, gastrostomie percutanée, dilatation pneumatique par bougies ou par pose de prothèses métalliques sans dilatation des sténoses digestives, gastroscopie par voie nasale (risque d'épistaxis).

b) Quel est le risque hémorragique en fonction de l'anti-agrégant utilisé ?

L'aspirine inhibe de façon irréversible la cyclo-oxygénase plaquettaire. La durée de vie d'une plaquette étant de 7 à 10 jours, 50 % des plaquettes étant fonctionnelles au 6ème jour après d'arrêt de l'aspirine.

Les autres AINS inhibent les fonctions plaquettaires de façon réversible et seul le flurbiprofène (Cébutid®) possède une AMM comme antiagrégant plaquettaire dans une indication limitée ; prévention secondaire dans les suites de l'infarctus du myocarde après désobstruction (thrombolyse ou angioplastie) si la prise d'aspirine est temporairement contre-indiquée.

On ne dispose pas d'étude spécifique concernant les risques d'une endoscopie sous thiénopyridine (ticlopidine et clopidogrel), la prudence reste donc de mise.

La ticlopidine (Ticlid®) et le clopidogrel (Plavix®) bloquent de manière irréversible les récepteurs plaquettaires à l'adénosine diphosphate (ADP). Il est recommandé d'arrêter ces antiagrégants plaquettaires 7 à 10 jours avant une procédure à haut risque.

Le dipyridamole exerce un effet antiplaquettaire modeste et ne semble pas augmenter le risque hémorragique.

c) Quel risque y-a-t-il a interrompre un traitement antiagrégant plaquettaire ?

Le risque de complication thrombotique peut être majeur dans certaines situations :
- syndrome coronaire aigu (SCA) datant de moins d'un mois,
- stent actif (voir ailleurs dans ce numéro) de moins de 2 mois pour les stents au sirolimus (Cipher®) ou de 6 pour les stents au paclitaxel (Taxus®).

Dans ces cas, l'arrêt s'il s'avère absolument nécessaire, doit être discuté au cas par cas et le recours à une procédure endoscopique à faible risque hémorragique doit être recherché de façon à éviter l'arrêt du traitement.

Le risque est moyen en cas :
- de SCA de plus d'un mois et dans l'angor instable
- de prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, de l'artérite, de l'AVC en l'absence de cardiopathie embolique
- de fibrillation auriculaire avant 65 ans sans facteur de risque thromboembolique et sans cardiopathie emboligène.

Dans ces situations, un relais du traitement antiagrégant peut être envisagé sans délai.

Le risque est mineur dans les situations de prévention primaire. L'arrêt du traitement est possible.

d) Quel relais peut-on, ou doit-on envisager ?

Il n'y a pas de médicament qui ait une AMM spécifique pour le relais d'anti-agrégants plaquettaires, ou d'antivitamines K. Le relais doit être adapté au traitement utilisé et au risque thrombo-embolique. Le relais des anti-agrégants plaquettaires est réalisé en utilisant des molécules ayant une action antithrombotique réversible à court terme. Le flurbiprofène (Cébutid®) est parfois utilisé pour son activité anti-agrégante réversible en 24 heures à la dose de 50 mg 2fois/jour avec un arrêt 24 heures avant le geste.

Chez les patients à risque thrombo-embolique majeur, tout geste endoscopique à haut risque non urgent, doit être différé. Une concertation étroite entre le prescripteur et l'opérateur adaptée à chaque situation, et au cas par cas, est indispensable. L'arrêt des anti-agrégants plaquettaires est réalisé en fonction de leur demi-vie (7 à 10 jours). Dès le lendemain de l'arrêt des anti-agrégants plaquettaires, on prescrira une HBPM à dose curative qui sera arrêtée 24 heures avant le geste. Un bilan d'hémostase sera alors demandé. L'anti-agrégant plaquettaire sera réintroduit le lendemain de l'acte, ou plus tard en fonction de la procédure endoscopique et du geste.

Si elles ne permettent pas de répondre à toutes les questions qui peuvent se poser dans ce type de situations, ces recommandations ont cependant le mérite de fournir les points de repère d'une réflexion qui devra dans chaque cas être individualisée.

Napoléon B et coll. Guidelines of the French Society for digestive endoscopy Management of patients on anticoagulants or antiplatelet agents before digestive endoscopy. 2006 ; 38 : 632-8.

Levesque H. Antiagrégants plaquettaires et endoscopies digestives. Attitudes pratiques. Rev Med Int 2007 ;

VIII- LES STENTS PHARMACOLOGIQUEMENT ACTIFS A L'ORIGINE D'UN RISQUE DE THROMBOSE TARDIVE

Les stents (prothèses endovasculaires) pharmacologiquement actifs (libérant in situ des agents antiprolifératifs destinés à prévenir la resténose en empêchant la prolifération des fibroses) se sont imposés comme la référence en matière d'angioplastie endocoronaire. Les deux substances pharmacologiques utilisées dans ces stents sont le paclitaxel (Taxus®) et le sirolimus (Cypher®). Ces stents représentent largement plus de la moitié des stents implantés dans les coronaires.

En février 2007, plusieurs grandes études et méta-analyses ont mis en avant le risque de thrombose tardive avec ces stents.

Cinq de ces études concluent ont été publiées dans le même numéro de New England Journal of Medecine. Elles aboutissent à un risque significatif de thromboses tardives sans cependant que la mortalité n'ait été accrue par rapport aux stents nus (ne délivrant pas d'agent pharmacologique). Une vaste étude réalisée en Suisse et aux Pays Bas amène à la même conclusion.

Il ressort de ces données que le risque de thrombose est plus grand avec ces stents, ce qui peut s'expliquer par le retard à la réendothélisation pour recouvrir le corps étranger qu'est le stent (du fait de la concentration locale d'agents antiprolifératifs). Il en ressort également que l'utilisation d'une association d'agents antiplaquettaires (aspirine + clopidogrel) doit être poursuivie de façon prolongée au moins 12 mois, sans cependant que la durée optimale de ce traitement ne soit connue.

Maisel WH. Unanswered questions. Drug-eluting stents and the risk of thrombosis. N Engl J Med 2007 ; 356 : 981-4 éditorial accompagnant les 5 articles dans le même numéro p 989-97 ; 998-1008 ; 1009-19 ; 1020-29 ; 1030-9.

Daemen J et coll. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus and paclitaxel – eluting stents in routine clinical practice. Lancet 2007 ; 369 : 667-78.

IX- TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF (THS) : DES DONNÉES EN FAVEUR D'UN RISQUE ACCRU DE CANCER DE L'OVAIRE

Si l'association entre THS et cancer du sein est *a priori* maintenant bien documentée, l'association THS et autres cancers gynécologiques l'est moins. C'est le cas en particulier du cancer de l'ovaire (ce qui s'explique notamment par sa rareté).

Les données de l'étude MWS (Million Women Study) (évoquées dans Vigipharm quant à ses résultats vis-à-vis du cancer du sein) ont été revues pour évaluer le risque de cancer de l'ovaire attribuable au THS. Pour mémoire, MWS est une étude observationnelle dont le but était de suivre pendant 5,3 ans en moyenne, 948 576 femmes britanniques sans antécédent cancérologique et n'ayant pas subi d'ovariectomie bilatérale. Ces patientes avaient lors de leur inclusion dans ce suivi en moyenne 57,2 ans. 30 % prenaient alors un THS (utilisatrices actuelles), 20 % en avaient pris dans le passé mais n'en prenaient plus (anciennes utilisatrices), 50 % n'en avaient jamais pris.

Les données individuelles de ces femmes ont été croisées avec les registres du cancer et les registres de décès. L'incidence des cancers de l'ovaire (2273) sur la totalité de la cohorte

et la mortalité qui leur est associée (1591) ont été comparés dans les trois groupes définis par la prise de THS.

Le risque de cancer ovarien était 20 % plus élevé chez les utilisatrices actuelles d'un THS que chez les femmes qui n'avaient jamais pris un THS et le risque de décès de cancer ovarien était 23 % plus élevé.

Le risque était d'autant plus grand que l'utilisation du THS était prolongée, avec une incidence de 31 % plus élevée pour une utilisation du THS pendant 10 ans ou plus. Les anciennes utilisatrices d'un THS n'avaient, en revanche, pas de risque accru de cancer de l'ovaire par rapport aux non utilisatrices.

La majoration du risque a été constatée quel que soit le type de THS prescrit (avec ou sans progestatifs, continu ou séquentiel), la nature de l'estrogène (équin ou estradiol), le mode d'administration (oral ou transcutané). Il faut toutefois noter que l'incidence des cancers de l'ovaire est apparue augmentée plus nettement sous estrogènes seuls (+ 48 %) que sous estro-progestatifs (+ 15 %).

Enfin, le MWS a mis en évidence un effet différent du THS selon le type histologique de tumeur ovarienne, avec un accroissement significatif de la fréquence des tumeurs séreuses (+ 53 %) sans élévation significative de l'incidence des tumeurs mucineuses, endométroïdes ou à cellules claires ou des cancers non épithéliaux. Ces différences sont difficiles à expliquer dans l'état actuel des connaissances.

Les auteurs de l'étude insistent sur le fait que l'effet du THS sur le risque de cancer de l'ovaire ne doit pas être considéré de façon isolée, car le THS affecte aussi le risque de cancer du sein et de cancer de l'endomètre. Ainsi l'incidence totale de ces trois cancers dans la population britannique étudiée est 63 % plus élevée chez les utilisatrices actuelles d'un THS que chez les non utilisatrices.

Million Women Study Collaborators : Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2007 ; 369 : 1703-10.

X- PROGESTATIFS UTILISÉS DANS LE CADRE DU THS. RESPONSABILITÉ DANS LES ACCIDENTS THROMBO-EMBOLIQUES VEINEUX ET LA SURVENUE DE CANCERS DU SEIN

Le rôle des progestatifs dans ces deux risques du traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS) largement médiatisés depuis la publication en 2002, de l'étude WHI puis plus récemment, dans l'étude MWS, fait l'objet d'un nouvel éclairage depuis la publication récente des résultats de deux études françaises (1, 2).

La première est l'étude ESTHER (Estrogen and Thrombolism Risk Study) menée par Pierre-Yves Scarabu dont les résultats finaux ont été publiés en février 2007 (1). Il s'agit d'une étude cas-témoins menée chez des femmes ménopausées (271 cas = thromboses veineuses et embolies pulmonaires et 610 témoins). Les résultats préliminaires de cette étude ont été rapportés en 2003 montrant que les estrogènes transdermiques contrairement aux estrogènes oraux n'augmentaient pas le risque de thrombose veineuse. Les résultats finaux confirment le résultat préliminaire concernant les estrogènes et apportent des informations sur les progestatifs. Ainsi, la progestérone naturelle micronisée, ses dérivés (dydrogestérone) et les progestatifs de type prégnane (notamment acétate de chlormadinone et médrogestone) n'ont pas

d'influence sur le risque de thrombose, alors que les dérivés norprégnanes (promégestone et acétate de nomégestrol) multiplient par 3 ce risque.

Des données récentes issues de l'étude E3N concernent le risque de cancer du sein sous progestatifs. Ces résultats rapportés par l'équipe de F. Clavel-Chapelon, concernent des femmes recevant des progestatifs seuls avant la ménopause (2). Il ressort de cette étude qu'il y a une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes utilisant des progestatifs oraux seuls depuis plus de 4 ans et demi, après l'âge de 40 ans et avant la ménopause (+ 44 % par rapport aux femmes qui ne suivent pas de traitement par progestatifs). Après l'arrêt des progestatifs, l'augmentation du risque du cancer du sein n'est plus apparente, quelle que soit la durée du traitement.

Ces résultats pourraient traduire un effet promoteur des progestatifs sur des cellules précancéreuses. Il doit être confirmé par les résultats d'autres études épidémiologiques.

(1) Canonico M et coll. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women : impact of the route of estrogen administration and progestogens. The ESTHER Study Circulation 2007 ; 115 : 840-5.
(2) Fabre A et coll. Oral progestagens before menopause and breast cancer risk. Br J Cancer 2007 ; 96 : 841-4.

XI- LES RISQUES ASSOCIÉS A LA PRISE DU NOUVEAU CHELATEUR DU FER, LE DEFERASIROX (Exjade®)

Le déférasirox (Exjade®) est commercialisé depuis décembre 2006. Ses indications sont :

- la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines fréquentes (≥ 7 mg/kg/mois de concentrés érythrocytaires) chez les patients âgés de 6 ans et plus qui présentent une ß-thalassémie majeure.

- la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines lorsque le traitement par la déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté chez les groupes de patients suivants (patients présentant d'autres anémies, patients âgés de 2 à 5 ans, patients présentant une ß-thalassémie majeure avec une surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines peu fréquentes : < 7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires).

Exjade® se présente sous la forme de comprimés dispersibles dosés à 125 mg et 500 mg. Le dose initiale journalière recommandée est de 20 mg/kg/j en une prise par jour, à adapter à 10 ou 30 mg/kg/j selon l'apport transfusionnel et l'objectif thérapeutique de chaque patient.

La prescription initiale et semestrielle est hospitalière, le traitement peut être instauré par tout médecin hospitalier (y compris les médecins des centres de transfusion sanguine autorisés à dispenser des médicaments dérivés du sang aux patients qui y sont traités) et son renouvellement peut être réalisé par tout médecin. **Il nécessite une surveillance particulière pendant le traitement liée :**

- au risque d'effets indésirables rénaux. En effet, au cours des essais cliniques, des augmentations de la créatininémie de plus de 33 % par rapport à la valeur initiale, ont été observées chez 36 % des patients. Il est recommandé, avant l'instauration du traitement de mesurer la créatininémie à 2 reprises et d'estimer la clairance de la créatinine. La créatininémie

et la clairance de la créatinine doivent être contrôlés chaque semaine le 1er mois suivant l'instauration ou la modification de traitement avec Exjade®, puis chaque mois. Ce traitement n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale et est contre-indiqué chez les patients présentant une clairance de la créatinine estimée inférieure à 60 ml/min.

- au risque d'effets indésirables hépatiques ainsi que des modalités de surveillance de la fonction hépatique. Des élévations des transaminases hépatiques ont été rapportées chez 2 % des patients traités. Il est recommandé d'effectuer tous les mois un bilan hépatique. Le traitement n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Les autres effets indésirables rapportés sont des troubles gastro-intestinaux et des éruptions cutanées. Des effets indésirables hématologiques (cytopénies) ont également été rapportés. Leur imputabilité au traitement est difficile à établir en fonction du contexte pathologique des patients traités. Cette information a fait l'objet d'une communication de la FDA.

Un plan de gestion des risques a été mis en place pour l'évaluation de la sécurité d'emploi à long terme, de même qu'un suivi pédiatrique systématisé, la mise à disposition de documents (guide de suivi de traitement pour le prescripteur dossier d'information patients). Une lettre d'information des prescripteurs avait été diffusée en janvier 2007.

A noter qu'un autre chélateur du fer, la défériprone (Ferriprox®), indiqué dans la thalassémie majeure chez lesquels un traitement par Desféral® est contre-indiqué ou inadapté présente un risque d'agranylocytose (0,5 cas/100 patients-années) avec quelques évolution fatales répertoriées, ainsi que des troubles neurologiques.

XII- INFORMATION RÉCENTE CONCERNANT LE RISQUE ACCRU DE FISTULE TRACHÉO OESOPHAGIENNE SOUS AVASTIN® (bécacizumab)

Des cas de fistule trachéo-oesphagienne ont été rapportés chez des patients atteints de cancer bronchique à petites cellules (dans le cadre d'une étude pour une indication actuellement hors AMM). Cette complication particulièrement sévère peut être observée dans d'autres indications. Il peut par ailleurs exister des facteurs de risque autres que la prise de ce médicament. Il n'en apparaît pas moins qu'une telle complication (ou que toute fistule sévère soit de grade 4) doit faire envisager l'arrêt de l'Avastin®.
(http://afssaps.sante.fr/htm/10/filltrpsc/lp070602.pdf).

XIII- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

ACITRETINE (Soriatane®)
Dysphonie ORL
Apparue chez une femme de 36 ans après 3 mois de traitement. A l'examen du larynx, oedème et congestion de façon bilatérale des cordes vocales. Pas d'amélioration à la réduction posologique, normalisation à l'arrêt. Réapparition de la dysphonie à la réintroduction ultérieure du traitement. Des cas de dysphonie et enrouements ont été rapportés avec un autre rétinoïde, l'isotrétinoïne (RoAccutane*).
J Voice 20 : 642-3 2006 Recurrent dysphonia and acitretin. Petitpain et coll.

ALEMTUZUMAB (Mabcampath®)
Réactivation d'infections à cytomégalovirus Infectiologie
Elle apparait relativement fréquente comme le montre une étude prospective chez 10 patients avec un suivi systématique de l'antigénémie et de la virémie. Réactivation dans tous les cas. Délai médian de cette réactivation = 19 jours. Deux cas symptomatiques (atteintes pulmonaire et hépatique). Patients à surveiller étroitement, le traitement antiviral spécifique s'avérant tout à fait efficace.
Am J Haematol 82 : 108-11 2007 Regular virologic surveillance showed very frequent cytomegalovirus reactivation in patients treated with alemtuzumab. Cheung et coll.

AZATHIOPRINE (Imurel®)
Pustulose exanthématique aiguë généralisée Dermatologie
PEAG apparue dans un contexte de manifestations d'hypersensibilité (malaise, fièvre, arthralgies, nausées, vomissements, hypotension) après 17 jours de traitement. Biopsie confirmant la PEAG. Evolution rapidement favorable, mais prick-tests négatifs.
Clin Exp Dermatol 32 : 52-3 2007 Acute generalized exanthematous pustulosis associated with azathiprine hypersensitivity. Elston et coll.

CEFUROXIME (Zinnat®)
Néphropathie interstitielle Néphrologie
De type granulomateuse, survenue après quelques jours de traitement chez une jeune fille de 15 ans sans antécédent néphrologique. Fixation sur les membranes basales des tubules de C3, IgG et chaînes légères des Ig. Evolution favorable après arrêt du traitement et corticoïdes.
Ped Nephrol 22 : 306-9 2007 Drug-induced granulamatous nephritis in a pediatric patient. Tong et coll

CISPLATINE (Cisplatyl®)
Coma hyperosmolaire Endocrinologie, métabolisme
Chez un homme de 43 ans dans le cadre du traitement d'un cancer oro-pharyngé. Glycémie à 67,9 mmol/l, Na = 162 mmol/l (osmolalité 423 mosmol/kg). Mise sous insuline, ventilation mécanique et correction métabolique.
Neth J Med 65 : 36-7 2007 Cisplatin-induced hyperglycaemic hyperosmolar coma. Komdear et al

CLOMIFENE (Clomid®)
Pancréatite Hépato-gastro-entérologie
Chez une femme de 26 ans, deux épisodes successifs lors de traitements de stérilité associé à un syndrome des ovaires polykystiques.
Am J Med Sci 333 : 194-6 2007 Clomiphene-induced acute pancreatitis without hypertriglyceridemia Keskin et coll

DILTIAZEM (Tildiem®)
Pleurésie à éosinophiles Pneumologie
Première observation d'un tel effet indésirable. Survenue après 1 mois de traitement (pour HTA), douleurs lombaire, fièvre non productive et dyspnée de faible intensité. Hyperéosinophilie sanguine et présence de 60 % d'éosinophiles dans le liquide transudatif prélevé au niveau d'un épanchement pleural. Evolution favorable après arrêt du diltiazem (et de la clonidine que le patient recevait au long cours avant l'instauration du traitement par le diltiazem).
Pharmacotherapy 27 : 600-2 2007 Diltiazem-induced eosinophilic pleural effusion. Raptis et coll

ESOMEPRAZOLE (Inexium®)
Néphropathie interstitielle Néphrologie
Chez un homme de 63 ans traité depuis une quinzaine de jours, oedème des chevilles, protéinurie, élévation de la créatininémie. Atteinte interstitielle aiguë à la biopsie rénale. Evolution favorable à l'arrêt et sous corticothérapie.
Kidney Int 71 : 589-93 2007 Acute kidney injury following proton pump inhibitor therapy. Brewster et coll.

EZETIMIBE (Ezétrol®, Inegy®)
Atteinte hépatique Hépato Gastro Entérologie
Chez un patient traité depuis 6 mois, mise en évidence d'une cytolyse avec augmentation importante des transaminases. Biopsie : atteinte hépatique avec infiltrats inflammatoires par des lymphocytes et des éosinophiles et fibrose périportale. Normalisation du bilan hépatique à l'arrêt du traitement.
Dig Dis Sci 52 : 602-5 2007 Drug-induced liver injury associated with ezetimibe-therapy. Liu et coll.

EZETIMIBE (Ezétrol®, Inégy®)
Pancréatite Hépato-gastro-entérologie
Survenue chez une femme de 64 ans traitée initialement par simvastatine seule, puis par sa combinaison fixe à l'ézétimibe. Moins de 2 semaines plus tard, tableau clinique aigu et biologique de pancréatite. Amélioration rapide. Reprise de la simvastatine seule sans problème.
South Med J 100 : 409-10 2007 Ezetimibe-induced acute pancreatitis. Ahmad et coll.

HYDROCHLOROTHIAZIDE-LISINOPRIL (Zestorétic®) **Pancréatite aiguë** Hépato-gastro-entérologie Observation chez un homme de 49 ans traité par cette combinaison fixe depuis 1 an. Malgré prise en charge et traitements symptomatiques, aggravation avec détresse multiviscérale et décès. Les deux principes actifs de cette association ont été rapportés comme cause possible de pancréatite aiguë. Dig Dis Sci 52 : 558-62 2007 A case of fatal necrotizing pancreatitis : a complication of hydrochlorothiazide and lisinopril. Bedrossian et coll.
LITHIUM (Carbolithium®, Théralithe®) **Diabète insipide néphrogénique** Métabolisme Responsable, d'un coma hyperosmolaire chez une patiente traitée au long cours par le lithium pour une maladie bipolaire. Survenue en post-opératoire d'une hypernatrémie avec natriurèse conservée. Mise en évidence d'un diabète insipide néphrogénique, dont il s'est avéré qu'il préexistait depuis au moins un an, avec notion précisée secondairement d'une polydipsie et d'une natrémie à 146 mmol/l. Ann Fr Anesth Rea 26 : 168-70 2007 Une prise en charge périopératoire "usuelle" peut conduire à un coma hyperosmolaire chez les patients traités par lithium. Vergnaud et coll
LITHIUM (Téralithe®) **Bradycardie** Cardio-vasculaire Par dysfonction sinusale, diagnostiquée chez un homme traité depuis 11 ans par lithium. La lithiémie était à concentration thérapeutique. Poursuite du traitement par lithium nécessaire et réalisé grâce à l'implantation d'un pace-maker. Can J Cardiol 23 : 229-32 2007 Lithium-induced sinus mode disease at therapeutic concentrations : linking lithium-induced blockade of sodium channels to impaired pace-maker activity. Oudet et coll.
LOPERAMIDE (Imodium®) **Rétention urinaire** Uro Néphrologie Chez un enfant de 10 ans qui a fait un premier épisode après ce traitement pendant 2 j de difficultés mictionnelles avec mise en évidence d'un résidu vésical de 550 ml. Episodes ultérieurs à distance. Eur Rev Med Pharmacol Sci 11 : 65-7 2007 Loperamide cause of prolonged urinary retention after acute gastro enteritis. Focarelli et coll.
LOSARTAN (Cozaar®) **Syndrome de Stevens Johnson** Dermatologie Chez un patient de 86 ans en association à une insuffisance rénale aiguë due à une deshydratation sous traitement. Initialement atteinte des muqueuses orales, nasales et génitales. Régression très rapide des lésions après arrêt du traitement. Ugeskrift Laeg 169 : 1233-4 2007 Losartan-induced Stevens Johnson syndrome in a geriatric patient. Bonnici et coll
MYCOPHENOLATE MOFETIL (Cellcept®) **Aphtes buccaux** Stomatologie Deux observations chez des transplantés hépatiques. Lésions ulcérées des lèvres, de la langue, du voile du palais. Disparition des lésions en une semaine, ou moins, après l'arrêt du traitement. Trangl Proc 39 : 612-4 2007 Oral ulcers produced by mycophenolate mofetil in two liver transplant recipients. Naranjo et coll
OLANZAPINE (Zyprexa®) **Oedème palpébral** Chez un homme de 41 ans traité pour trouble psycho-affectif. Le lendemain de la 1ère prise de ce neuroleptique, oedème de la face et plus particulièrement gonflement des paupières. Après 10 jours, arrêt du traitement et disparition alors de la symptomatologie. J Clin Psychopharmacol 22 : 214-5 2007 Olanzapine-associated bilateral eyelid edema. Zinck et coll.
OXCARBAZEPINE (Trileptal®) **Pancytopénie** Hématologie Première publication d'un tel effet indésirable. Patient bipolaire traité depuis 5 jours. Découverte dans le cadre d'un tableau clinique associant frissons, malaise, éruption prurigineuse, gêne respiratoire, toux, hyperthermie, hypotension, mise en évidence d'une leucopénie et d'une thrombopénie. Evolution rapidement favorable à l'arrêt. J Clin Psychopharmacol 27 : 217-8 2007 Pancytopenia associated with oxcarbazepine. Calamaros et coll
PARACETAMOL (Doliprane®…) **Insuffisance hépatique aigüe** Hépato-gastro-entérologie Chez une femme de 43 ans à dose thérapeutique mais avec notion d'une perte de poids et d'une diminution des apports alimentaires (dénutrition ?). Evolution fatale avant possibilité de réalisation d'une transplantation hépatique. Med J Aust 186 : 371-2 2007 Accidental paracetamol poisoning. Lubet et coll
PARACETAMOL (Doliprane®…) **Thrombopénie** Hématologie Chez un enfant de 4 ans, plusieurs épisodes rythmés par la prise de paracétamol. Mise en évidence d'IgG interagissant avec les plaquettes en présence du métabolite paracétamol glycuronide. Blood 109 : 3608-9 2007 Acute thrombocytopenia caused by sensitivity to the glycuronide conjugate of acetaminophen. Bougie et coll.

TOPIRAMATE (Epitomax®) **Idées suicidaires** Psychiatrie Rapportées chez un patient de 72 ans sans antécédant neuropsychiatrique connu. Tentative de suicide après 8 jours de traitement et 1 jour après majoration posologique. Hypothèse sur un effet sur le cortex frontal (qui a un effet inhibiteur sur les comportements impulsifs) ? Am J Psy 164 : 682-3 2007 Suicide attempt following initiation of topiramate. Faubion et Christman
URAPIDIL (Eupressyl®) **Psoriasis** Dermatologie Première publication. Notion d'érythème préalable. Majoration très nette des lésions cutanées après un mois de traitement avec aspect de psoriasis (confirmé à la biopsie). Evolution favorable à l'arrêt. J Eur Acad Dermatol Venereol 21 : 577-8 2007 Psoriasiform eruption induced by alpha-1 adrenergic blocker, urapidil. Takehara et coll
VINCRISTINE (Oncovin®) **Neurotoxicité** Neurologie Nouvelle exemple de troubles neurologiques majeurs et irreversibles après administration par inadvertance de vincristine par voie intrathécale. Erreur reconnue en cours d'administration d'où réaspiration du liquide ce qui n'a pas empêché l'atteinte neurologique sensitivo-motrice en dessous de D9 non réversible. Argument supplémentaire que ce type d'accident n'est pas forcément exceptionnel et doit être prévenu par des mesures appropriées comme celles diffusées récemment par l'Afssaps et résumées dans le Vigipharm de mai. J Neurosurg Spine 6 : 280-3 2007 Inadvertent intrathecal vincristine administration : a neurosurgical emergency. Qweider et coll.
ZOLPIDEM (Stilnox®) **Syndrome de sevrage** Neurologie Tremblements, palpitations et malaise après arrêt de ce traitement chez un patient de 34 ans qui avait progressivement majoré les doses du fait d'une perte d'efficacité à 6 mois (accoutumance) avec des doses allant jusqu'à 1000 mg/j. Puis crises convulsives. Prise ultérieure de diazépam. Psy Clin Neurosc 61 : 207-8 2007 Dependence on zolpidem. Huang et coll